

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 3 月 18 日 (18.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/022548 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 241/04 (74) 代理人: 岩見 知典 (IWAMI, Tomonori); 〒520-8558 滋賀県 大津市 園山 1 丁目 1 番 1 号 東レ株式会社知的財産部内 Shiga (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011204 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) 国際出願日: 2003 年 9 月 2 日 (02.09.2003) (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-260376 2002 年 9 月 5 日 (05.09.2002) JP (72) 発明者; および
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東レ・ファインケミカル株式会社 (TORAY FINE CHEMICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒279-8555 千葉県 浦安市 美浜一丁目 8 番 1 号 Chiba (JP). (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 森本 正雄 (MORIMOTO, Masao) [JP/JP]; 〒467-0006 愛知県 名古屋市 瑞穂区御簀町 2 丁目 1 8 番地 3 0 1 Aichi (JP). 佐藤 治代 (SATO, Haruyo) [JP/JP]; 〒454-0926 愛知県 名古屋市中川区打出 2-2 8 Aichi (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING OXYCARBONYL-SUBSTITUTED PIPERAZINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法

(57) Abstract: A process for producing an oxycarbonyl-substituted piperazine derivative from a piperazine derivative, wherein the piperazine derivative is oxycarbonylated by the use of an organic solvent whose water content is 15% or less.

(57) 要約: ピペラジン誘導体から、オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を製造するに際し、水分率が 15% 以下の有機溶媒を用いることで、ピペラジン誘導体をオキシカルボニル化することができる。



WO 2004/022548 A1

## 明細書

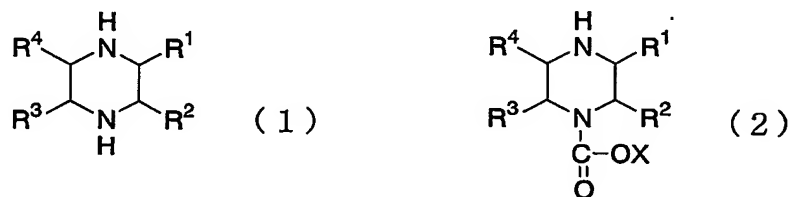
## オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法

## 発明の属する技術分野

本発明は、ピペラジン誘導体をオキシカルボニル化させて、オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を製造する方法に関する。

## 背景技術

アミノ基をオキシカルボニル化させる反応は、種々の方法が知られている。その反応方法として、一般式（１）で表されるピペラジン誘導体を、オキシカルボニル化させて、一般式（２）



（式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ は同一であっても異なっても良く、i）水素原子、ii）炭素数1～4のアルキル基、iii）炭素数1～4のアルコキシ基、iv）ハロゲン基、v）カルボキシル基、vi）カルバモイル基、vii）アルキル基の炭素数が1～4のN-アルキルカルバモイル基を示し、式中Xは、i）炭素数1～4のアルキル基、ii）炭素数2～4のアルケニル基、iii）炭素数2～4のアルキニル基、iv）芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアリール基、v）芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアリール基のいずれかを示すが、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>の全てが水素原子である場合を除く。)で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を製造する方法として、有機溶媒-水の混合溶媒中、アルカリ条件下で反応を行う、いわゆるSchotten-Baumannの方法が採用される。これらの詳細な反応条件は、"PROTECTIVE GROUPS IN ORGNIC SYNRTHESES" THIRD EDITION (JOHN WILEY & SONS INC, 1999) p. 531や有機化学実験のてびき4-合成反応 [I I] - (化学同人, 1990) p. 24に記載されている。例えば、前者では炭酸ナトリウム水溶液中でクロロ炭酸ベンジルによるベンジロキシカルボニル化 (Z化) を行っている。また、後者では中の実験例では、カナマイシンA硫酸塩のアミノ基に対して1.3 eq.のZ-C1を使ってZ化を実施している。その反応溶媒は、メタノール/水=17/83 (重量比)の混合溶媒である。その収率は64%と低いものであった。

また、クロロ炭酸ベンジルによるジアミンのモノベンジロキシカルボニルクロリド化に関する反応については、系のpHを3.5~4.5に調整しながら水-エタノール-ジメトキシエタン溶媒中 (溶媒中の含水率=約50重量%)で行った報告例がある (SYNTHESIS, 1032 (1984))。しかし、この場合もジアミンがエチレンジアミンの場合、収率71%と低く、炭素数の増加に伴い収率が低下することが報告されている。

一方、特開2001-328938号公報では、参考例10において、2-メチルピペラジンに対して0.25モル倍のZ-C1を用い、工業的には一般設備における実施が困難な-78℃の極低温下、ジクロロメタン溶媒中で実施している。この場合、Z-C1による副反応を抑制するため、Z-C1よりも基質である2-メチルピペラジンを多く使用し、極低温下で実施しているが、収率はZ-C1に対して85%、基質に対して21%であった。光学活性体のような高価な基質を用いる場合には、基質/Z-C1のモル比が1より大きい方法は経済的に不利である。さらには、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2973 (1998)では、N-メシル-N-アシルアニリン誘導体を用いたアシル化、特にZ化、ベンゾイル化、tert-ブトキシカルボニル化 (Boc化)等を実施しているが、オキシカルボニル化剤を別途合成する必要があり、工業的

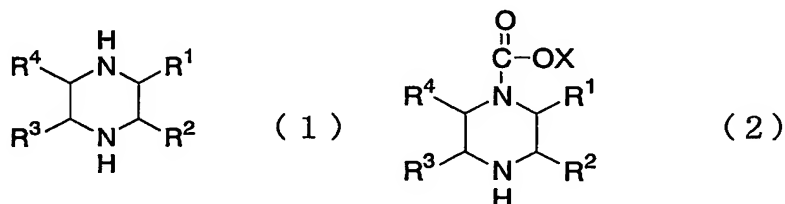
には効率的な方法とはいえない。

そこで、水に易溶性のピペラジン誘導体を、一般に公知である液-液2相系の方法で反応させた場合、オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体は50%以下と低収率となり、原料ピペラジンの2個の窒素原子の両方ともにオキシカルボニル基が置換した副生物が目的のオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体よりも多く生成することが判明した。そのため、オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の簡便で高収率な製造法の創出が求められていた。本発明の目的は、ピペラジン誘導体をオキシカルボニル化させてオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を高収率で製造する方法を提供することにある。

## 発明の開示

本発明者等は、ピペラジン誘導体をオキシカルボニル化させる、オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造法について鋭意検討し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、一般式(1)で表されるピペラジン誘導体を、オキシカルボニル化させて、一般式(2)



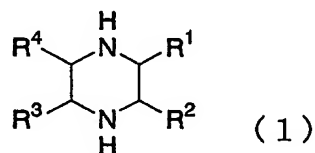
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は同一であっても異なっても良く、i) 水素原子、ii) 炭素数1～4のアルキル基、iii) 炭素数1～4のアルコキシ基、iv) ハロゲン基、v) カルボキシル基、vi) カルバモイル基、vii) アルキル基の炭素数が1～4のN-アルキルカルバモイル基を示し、式中Xは、i) 炭素数1～4のアルキル基、ii) 炭素数2～4のアルケニル基、iii) 炭素数2～4のアルキニル基、iv) 芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアラルキル基、

v) 芳香環が、無置換、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアリール基のいずれかを示すが、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ の全てが水素原子である場合を除く。) で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を製造するに際し、水分率が 15 重量%以下の有機溶媒を用いることを特徴とするオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法である。ここで、本発明におけるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体には、ラセミ体および光学活性体が含まれる。

発明を実施するための最良の形態

本反応の具体的な方法を例示する。

本発明で用いる一般式 (1)

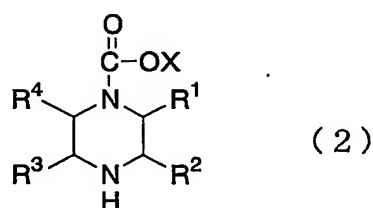


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は同一であっても異なっても良く、i) 水素原子、ii) 炭素数 1～4 のアルキル基、iii) 炭素数 1～4 のアルコキシ基、iv) ハロゲン基、v) カルボキシ基、vi) カルバモイル基、vii) アルキル基の炭素数が 1～4 の N-アルキルカルバモイル基のいずれかを示すが、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ の全てが水素原子である場合を除く。) で表されるピペラジン誘導体は、1～4つの置換基で置換されたピペラジン誘導体であり、それらの具体例として、2-メチルピペラジン、2-エチルピペラジン、2,3-ジメチルピペラジン、2-メトキシピペラジン、2-イソプロポキシピペラジン、2-メトキシ-5-n-ブトキシピペラジン、2-クロロピペラジン、2-ブromoピペラジン、2,6-ジクロロピペラジン、2-メチルー3-クロロピペラジン、2-ピペラジンカルボン酸、2-エチルー3-ピペラジンカルボン酸、2-tert-ブチルー3-ピペラジンカルボン酸、2-ピペラジンカルボキサミド、2-

エチル-3-ピペラジンカルボキサミド、2-tert-ブチルカルボキサミド、3-メトキシ-2-tert-ブチルカルボキサミド、2-n-ブチルカルボキサミドなどを例示することができるが、好ましくは、2-メチルピペラジン、2-エチルピペラジン、2,3-ジメチルピペラジンであり、より好ましくは、2-メチルピペラジンである。また、それらはいずれも、ラセミ体、光学活性体のいずれでもよい。

また、ピペラジン誘導体は、フリーの状態であっても良く、また塩を形成していても良い。例えば、酒石酸塩、p-, p'-ジトルオイル酒石酸 (PTTA) 塩、o-, o'-ジトルオイル酒石酸 (OTTA) 塩、ジベンゾイル酒石酸 (DBTA) 塩、p-, p'-ジアニソイル酒石酸 (DATA) 塩等の酒石酸類、安息香酸塩、3,5-ジニトロ安息香酸塩、1,3-ベンゼンジカルボン酸塩等の安息香酸類、フェノール、ニトロフェノール、レゾルシノール、カテコール等のフェノール塩、塩酸、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、四塩化銅塩、四臭化銅塩、三塩化コバルト塩等の金属ハロゲン化物塩などを例示できるが、好ましくは酒石酸およびその誘導体との塩であり、さらに好ましくは光学活性体酒石酸およびその誘導体との塩である。

次に、本発明において得られるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体は、一般式 (2)

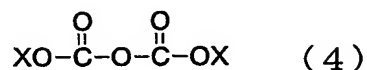


(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ は同一であっても異なっても良く、i) 水素原子、ii) 炭素数1~4のアルキル基、iii) 炭素数1~4のアルコキシ基、iv) ハロゲン基、v) カルボキシル基、vi) カルバモイル基、vii) アルキル基の炭素数が1~4のN-アルキルカルバモイル基のいずれかを示し、式中Xは、i) 炭素数1~4のアルキル基、ii) 炭素数2~4のアルケニル基、i

i i) 炭素数 2～4 のアルキニル基、i v) 芳香環が、無置換、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアラルキル基、v) 芳香環が、無置換、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアリール基のいずれかを示すが、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ の全てが水素原子である場合を除く。) で表されるが、Xは *tert*-ブチル基またはベンジル基が好ましい。具体例としては、1-メトキシカルボニル-2-メチルピペラジン、1-メトキシカルボニル-3-メチルピペラジン、2-エチル-1-メトキシカルボニルピペラジン、1-エトキシカルボニル-2-メチルピペラジン、1-*tert*-ブトキシカルボニル-2-メチルピペラジン、1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-メチルピペラジン、1-*tert*-ブトキシカルボニル-2, 3-ジメチルピペラジン、1-*tert*-ブトキシカルボニル-2-メトキシ-3-メチルピペラジン、1-ビニルオキシカルボニルピペラジン、1-ビニル-2-メチルピペラジン、1-ビニル-3-メチルピペラジン、1-アリルオキシカルボニルピペラジン、1-アリルオキシカルボニル-2-メチルピペラジン、1-アリルオキシカルボニル-3-メチルピペラジン、1-メチルプロピニルオキシカルボニル-2-メチルピペラジン、1-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジン、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジン、1-ベンジルオキシカルボニル-2, 3-ジメチルメチルピペラジン、1-ベンジルオキシカルボニル-3, 5-ジメチルピペラジン、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メトキシピペラジン、1-(*p*-メチルフェニルメチル)オキシカルボニル-2-メチルピペラジン、1-(*p*-メチルフェニルメチル)オキシカルボニル-3-メチルピペラジン、1-フェノキシカルボニル-2-メチルピペラジン、1-フェノキシカルボニル-2-メチルピペラジン、1-フェノキシカルボニル-3-メチルピペラジン、1-フェノキシカルボニル-2, 5-ジメチルピペラジンなどを挙げることができる。それらの化合物は、一般式(1)から合成され、ラセミ体、光学活性体のいずれでもよい。

オキシカルボニル化する際に用いる反応剤としては、 "PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS" THIRD

EDITION (JOHN WILEY & SONS INC, 1999), p. 531に記載のものを用いることができる。具体的には、一般式(3)または一般式(4)



(式中Xは、i)炭素数1～4のアルキル基、ii)炭素数2～4のアルケニル基、iii)炭素数2～4のアルキニル基、iv)芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアラルキル基、v)芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアリール基のいずれかを示す。)で表される構造のものが好ましく用いられ、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸ビニル、クロロ炭酸アリル、クロロ炭酸フェニル、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸p-ブロモベンジルなどで代表されるクロロ炭酸エステルやジメチルジカーボネート、ジエチルジカーボネート、ジ-tert-ブチルジカーボネート(DiBoc)、ジフェノキシジカーボネート、ジベンジロキシジカーボネートなどのジカーボネートエステルを挙げることができるが、好ましくは、クロロ炭酸ベンジルやクロロ炭酸エチルなどに代表されるクロロ炭酸エステル類、およびジ-tert-ブチルジカーボネート(DiBoc)である。

その添加量は、通常、原料のピペラジン誘導体に対して、0.9～1.2モルが用いられるが、好ましくは0.95～1.1モルであり、さらに好ましくは0.98～1.05モルである。1モル以上の場合、反応剤がピペラジン誘導体の2個の窒素と結合する可能性が高くなり、一方、1モル未満の場合、ピペラジン誘導体が未反応原料として残る可能性がある。したがって、使用量は、目的に応じて変更するのが好ましい。

反応剤の添加条件に、特に制限はないが、一般には温度-25～60℃の範囲で滴下されるが、好ましくは-10～40℃、より好ましくは-5～30℃の範囲である。添加時間は温度に応じて調整すれば良く、特に制限されるものではない。



いが、通常、1～12時間である。

反応に用いる有機溶媒は、水に溶解しても、溶解しなくても良いが、20℃における水との相互溶解度が1重量%以上であるものが好ましい。

さらに、反応収率を考慮した場合、有機溶媒の水分率は低いほど好ましいが、15重量%以下ではほぼ満足できる結果が得られる。そのため、有機溶媒中の水分率は15重量%以下であることが必要である。水分率が15重量%を越えると、ピペラジン誘導体をオキシカルボニル化して得られるオキシカルボニルピペラジン誘導体の反応収率が著しく低下するため問題がある。

また、反応に用いる有機溶媒の水分率は、一般にはカールフィッシャー水分計を用いて求めることができる。

本発明で用いる水分率とは、有機溶媒中に均一に溶解している水分のみの割合を意味するのではなく、有機溶媒から分液して2相系を形成している水分の割合も意味している。例えば、水-トルエン系、水-1-ブタノール系など水が下層に、有機溶媒が上層に分かれて存在する場合も含まれる。その場合、上下各層の水分率を個別に測定し、 $(\text{有機溶媒の水分率}) = 100 \times (\text{上層の水分率} \times \text{上層の重量} + \text{下層の水分率} \times \text{下層の重量}) / (\text{上層の重量} + \text{下層の重量})$  からなる算出式にしたがって有機溶媒の水分率を算出することが可能である。

有機溶媒の具体例として、メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、イソペンタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジ-n-プロピルエーテル、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、メチル-tert-ブチルエーテルなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2-ペンタノン、3-ペンタノンなどのケトン類、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレンなどの芳香族炭化水素類、ペンタン、n-ヘキサン、イソヘキサン、シクロヘキサン、オクタンなどの脂肪族炭化水素を用いることができるが、好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、イソペンタノールなどのアルコール類、

および、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジ-n-プロピルエーテル、1, 4-ジオキサン、1, 3-ジオキサン、メチル-tert-ブチルエーテルなどのエーテル類であり、より好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、イソペンタノールなどのアルコール類であり、さらに、好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノールなどのアルコール類である。ここで用いる溶媒類は単独で用いても良く、また複数の有機溶媒同士の混合溶媒として用いても良い。また、水を含んだ溶媒は、均一溶液であっても、相分離していても構わないが、均一溶液の状態である方がより好ましい。

有機溶媒の使用量は、特に制限されるものではないが、通常、反応剤を添加する前のピペラジン誘導体の濃度が、5～20重量%になるように使われる。

ところで、通常、オキシカルボニル化では副生する塩酸を捕捉するために、しばしば塩基性化合物が添加される。本発明においても塩基性化合物の添加は有効な手段である。すなわち、ピペラジン誘導体をオキシカルボニル化する際に、反応系に塩基性化合物を共存させるとよい。

共存させる含窒素化合物に特に制限はないが、具体例として、ピリジン、 $\alpha$ -ピコリン、 $\beta$ -ピコリン、 $\gamma$ -ピコリン、2-エチルピリジン、3-エチルピリジン、4-エチルピリジン、2-n-プロピルピリジン、3-n-プロピルピリジン、4-n-プロピルピリジン、2-イソプロピルピリジン、2-フェニルピリジン、2-ビニルピリジン、3-アミノピリジン、2-ヒドロキシピリジン、2-メトキシピリジン、2-クロロピロジン、3-フルオロピリジン、4-ブロモピリジン、3-ヨードピリジン、2-ホルミルピリジン、3-アセチルピリジン、2-ピリジンカルボン酸、3-ピリジンカルボン酸メチル、3-ピリジンカルボン酸アミド、2-シアノピリジン、3-ニトロピリジン、ピロール、インドール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、インダゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、キノキサリン、カルバゾール、 $\alpha$ -

アミノナフタレン、 $\beta$ -アミノナフタレン、アニリン、2, 6-ルチジン、トリエチルアミンなどを挙げることができるが、好ましくは、芳香族含窒素化合物であり、さらに好ましくはpKaが7以下の芳香族含窒素化合物であり、特に好ましくは、ピリジンおよびその誘導体である。

ここで、含窒素化合物のpKa値の一例を示す。ハンドブック・オブ・ケミストリー、イレブンス・エディション (Mc GRAW・HILL・BOOK・COMPANY, 1973) 及びヘテロ環化合物の化学 (講談社サイエンティフィック, 1988) によれば、ピリジン5.23、2-メトキシピリジン6.62、2-クロロピロジン0.72、ピラゾール2.5、トリエチルアミン10.7及びトリエタノールアミン7.76である。

本発明において芳香族含窒素化合物が好ましいのは、オキシカルボニル化剤を中程度に活性化する能力を有している点にある。すなわち、芳香族含窒素化合物は、トリエチルアミンなどに代表される脂肪族含窒素化合物に比べて塩基性が弱いために、オキシカルボニル化剤を過剰に活性化することが無く、ピペラジン誘導体の2個の窒素原子を同時にオキシカルボニル化するような副反応が起こりにくいと言える。

通常、塩基性化合物はオキシカルボニル化剤を添加する前にピペラジン誘導体の溶液に共存させて用いても良く、あるいはオキシカルボニル化剤と混合した後にピペラジン誘導体の溶液に添加しても良い。

一般的な塩基性化合物の使用量は、ピペラジン誘導体に対して0.1~1.5モル倍であり、好ましくは0.3~1.3モル倍であり、さらに好ましくは0.5~1.2モル倍である。塩基性化合物共存下でのオキシカルボニル化反応は、塩基性化合物を共存させる操作を除けば、通常の方法と全く同様にして実施することができる。

さて、以上の通り記載したオキシカルボニル化に用いるピペラジン誘導体原料は、ラセミ体、光学活性体いずれでも良く、それぞれ種々の方法により製造したものをを用いることができる。

中でも、医薬品の原料などとして有用な光学活性ピペラジン誘導体は、化学的に合成されたラセミ体のピペラジン誘導体から光学分割などの手法を駆使すれば

製造することができる。

ここで、光学活性体ピペラジン誘導体の製造法について、その原理を以下に例示する。

例えば、まず、ラセミ体のピペラジン誘導体と光学活性な酸性化合物（以下、光学分割剤という）のジアステレオマー塩を形成させる。次に、塩濃度、晶析溶媒、晶析温度を調整しながらジアステレオマー塩の溶解度差を利用してR体とS体を分離することができる。こうして取得したジアステレオマー塩は晶析を繰り返すことで光学純度99% ee. 以上の高純度品に変換することが可能である。得られた塩は、酸またはアルカリを用いて解塩することによって、目的の光学活性体をジアステレオマー塩から回収することが可能である。

さらに具体的方法について、光学活性2-メチルピペラジンの製造法を用いて例示する。光学分割剤として、光学活性酒石酸を用いる光学分割法が知られている。つまり、(±)-2-メチルピペラジンと等モルの光学活性酒石酸を反応させて2-メチルピペラジンのモノ酒石酸塩を2種のジアステレオマー塩として生成させ、それらの混合溶媒に対する溶解度差を利用して光学分割する方法である（J. Med. Chem., 33, 1645 (1990)）。

同様の方法に関して種々の公知例を挙げることができる。例えば、日本公開特開平1-149775号公報では、(±)-2-メチルピペラジンに対する光学活性酒石酸の割合が、1～10モル倍、好ましくは2モル倍を用いて実施する方法が記載されている。また、日本特許3032547号公報の方法では、水／(±)-2-メチルピペラジンの仕込み重量比が5～10と希薄な条件で、(±)-2-メチルピペラジンに対して2モル倍の光学活性酒石酸を用いた方法が記載されている。その他、光学活性-2-メチルピペラジンのモノ酒石酸塩を難溶性塩として濾別した母液から反対の光学活性-2-メチルピペラジン・ジ酒石酸塩を難溶性塩として濾別する連続プロセスに関する報告（日本公開特開2001-131157号公報）や(±)-2-メチルピペラジンと光学活性二塩基酸とを溶媒中で反応させて2-メチルピペラジンの光学分割体と光学活性二塩基酸との塩を得るにあたり、反応系に光学不活性酸を共存させる方法に関する報告（日本公開特開2002-80459号公報）が公知である。後者における光学不活性

酸とは、具体的には、実施例から酢酸などの有機酸、あるいは塩酸などの鉱酸であり、それを使用することで分割剤使用量の削減を達成している。

これらの方法では、D-酒石酸を用いて光学活性2-メチルピペラジンのモノ酒石酸塩を形成させた場合、難溶性塩から(−)-2-メチルピペラジン、つまり(S)-2-メチルピペラジンを得ることができる。一方、L-酒石酸を用いた場合は、同様にして(+)-2-メチルピペラジン、つまり(R)-2-メチルピペラジンを得ることができる。

さらに、光学活性酒石酸以外の光学活性な分割剤を用いる方法として、L-アスパラギン酸誘導体などの分割剤を用いる方法が報告されている(日本特許2823679号公報)。その他の方法として、包接化合物キラルホスホエートを用いる方法(Chem. Lett., 513(1988))が報告されている。

以上のように、光学活性2-メチルピペラジンについては種々の報告例が存在し、いずれの方法を用いても、オキシカルボニル化に用いるピペラジン誘導体を製造することが可能である。

本発明で用いるピペラジン誘導体は、種々の形状のものを用いることができ、液体や固体、特に後者では塊状のものからペレット状にしたものまで各種の形状のものを用いることができるが、これらのラセミ体ピペラジン誘導体原料を光学分割の手法により光学活性体とした場合も、液体、固体いずれの性状のものを用いても良いし、さらにピペラジン誘導体はフリーの状態でも、あるいは光学分割剤との塩の状態でおキシカルボニル化反応に用いることができる。

光学分割剤には、光学活性カルボン酸およびその誘導体、光学活性アミノ酸およびその誘導体、を用いることができる。具体的には、L-酒石酸、D-酒石酸などの光学活性酒石酸、O, O'-ジ-p-トルオイル-L-酒石酸、O, O'-ジ-o-トルオイル-L-酒石酸、O, O'-ジベンゾイル-L-酒石酸、O, O'-ジ-p-アニソイル-L-酒石酸、O, O'-ジ-p-トルオイル-D-酒石酸、O, O'-ジ-o-トルオイル-D-酒石酸、O, O'-ジベンゾイル-D-酒石酸、O, O'-ジ-p-アニソイル-D-酒石酸などの光学活性酒石酸誘導体、L-リンゴ酸、D-リンゴ酸などの光学活性リンゴ酸、R-マンデル酸、L-マンデル酸などの光学活性マンデル酸、L-アスパラギン酸、D-アスパラ

ギン酸などの光学活性アスパラギン酸、N-ベンゾイル-L-アスパラギン酸、N-ベンゾイル-D-アスパラギン酸、N-p-トルエンシルホニル-L-アスパラギン酸、N-p-トルエンシルホニル-D-アスパラギン酸などの光学活性アスパラギン酸誘導体などが挙げられる。好ましくは、光学活性カルボン酸およびその誘導体であり、特に好ましくは光学活性酒石酸およびその誘導体である。光学活性酒石酸は、天然品から合成品まで各種のものをを用いることができ、D-酒石酸、L-酒石酸のいずれでも良い。

ここで用いる光学活性な分割剤の使用量は、酸と塩基のモルバランスから決定される。本発明で用いるピペラジン誘導体が二酸塩基であるため、光学活性な分割剤が二塩基酸の場合、光学活性な分割剤の使用量は、通常ピペラジン誘導体に対して0.1~1.5モル倍、好ましくは0.2~1.3モル倍、さらに好ましくは0.3~1.2モル倍である。

光学活性ピペラジン誘導体を製造する際、日本公開特開2002-80459号公報に記載の光学不活性酸を共存する方法を用いれば、光学活性な分割剤の使用量を削減することができる。この範囲であれば、公知文献記載の方法に対して廃棄物の発生量を削減でき、コスト面を含め一層有利である。

光学不活性酸として、低級カルボン酸および鉱酸を用いることができる。

低級カルボン酸とは、炭素数1~4のカルボン酸を示し、具体的には、酢酸、プロピオン酸、酪酸であり、好ましくは酢酸である。また、鉱酸とは、塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などであり、好ましくは、塩酸、硫酸である。

光学不活性酸の使用量は、通常ピペラジン誘導体に対して0.1~2.0モル倍であり、好ましくは0.3~1.5モル倍、より好ましくは0.5~1.0モル倍である。

光学分割の際の溶媒には各種のものをを用いることができるが、水を含んだ含水溶媒であることが好ましく、溶媒における水の割合が50重量%以上であることが好ましく、より好ましくは80重量%以上であり、特に好ましくは溶媒が水の場合である。含水溶媒の内、水以外の成分として各種の有機溶媒を用いることができるが、好ましくは、20℃における水との相互溶解度が3重量%以上の有機溶媒である。相互溶解度が3重量%以下の場合、光学分割する際に加熱溶解

してジアステレオマー塩を形成させると、系が不均一になる可能性があり、その後、晶析して得られるジアステレオマー塩の光学純度が著しく低くなる恐れが発生する。相互溶解度が3重量%以上の有機溶媒の具体的例として、メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノールなどのアルコール類、メチル-tert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類などを例示することができるが、好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノールであり、特に好ましくは、メタノールである。

一般に、溶媒系としては、ラセミ体ピペラジン誘導体と光学分割剤から形成される2種のジアステレオマー塩について、両者の溶解度比が3以上の系を選ぶと良い。

例えば、ピペラジン誘導体が2-メチルピペラジンであり、光学分割剤が光学活性酒石酸である場合について、水-メタノール混合溶媒系を例に挙げて以下に説明する。

表1

水の割合 (重量%)	50	60	80	100
溶解度 (S-D塩)	0.51	0.81	1.9	5.0
溶解度 (R-D塩)	1.7	4.1	26.4	63.6
溶解度比 (g/g)	3.3	5.1	13.9	12.7

表中の溶解度の値は、溶媒100gに対する溶解量 (g/100g-溶媒) を表し、溶解度比とは、溶解度 (R-D塩) / 溶解度 (S-D塩) を表す。

表1におけるS-D塩とは、(S)-2-メチルピペラジンとD-酒石酸の塩を、R-D塩とは、(R)-2-メチルピペラジンとD-酒石酸の塩を意味するが、その溶解度比、つまり、(R-D塩の溶解度) / (S-D塩の溶解度) の値が、3以上の溶媒系である水の割合が50重量%以上の水-メタノール混合溶媒が好ましく、より好ましくは水の割合が60重量%以上であり、さらに好ましく

は水の割合が80重量%以上である。すなわち、2-メチルピペラジンを光学活性酒石酸を用いて光学分割する系における溶媒は、水が主成分であることが系中で生成した2種の塩の溶解度差を考えた場合に有利である。

光学活性ピペラジン誘導体を光学分割の手法によって製造する場合、溶媒の使用量は使用する溶媒に対するジアステレオマー塩の溶解度に大きく依存する。

したがって、溶媒使用量および光学分割法の具体的な方法を、以下にラセミ体2-メチルピペラジン-水溶媒系を例に挙げて説明する。

通常、水溶媒の使用量はラセミ体2-メチルピペラジンに対して0.3~10.0重量倍であり、好ましくは0.4~8重量倍、さらに好ましくは0.5~4.0重量倍である。溶媒使用量は、多すぎると塩濃度の低下、並びにジアステレオマー塩の取得量が低下するために生産性が低下する。一方、少なすぎると攪拌操作性の悪化や光学純度等の品質の低下が発生する。特に、0.5~4.0重量倍の範囲では、リサイクルする溶媒量を最小限に抑えることが可能で、回収時のロスまたは廃液を削減できる点が工業化の点で有利となる。

仕込み方法は、ラセミ体2-メチルピペラジン、光学活性な分割剤、低級カルボン酸または鉍酸を同時に仕込んで良く、また経時的に順番に仕込んで良い。また、ラセミ体2-メチルピペラジン、光学活性な分割剤を予め溶媒に溶解させた後、混合しても良く、その一方のみを溶媒に溶解させた後に添加しても良い。操作性の点から有利な方法を採用することができる。さらに、温度も特に制限されず、種々の方法を採用できる。一般に、昇温熟成の温度は40~100℃の範囲である。例えば、ラセミ体-2-メチルピペラジン、光学活性な分割剤の各々を水に溶解させた後、混合し、酢酸を添加してから70~80℃まで昇温しても良いし、ラセミ体2-メチルピペラジンを水に溶解させた後、70~80℃まで昇温してから光学活性な分割剤水溶液、酢酸を順番に添加しても良い。また、ラセミ体2-メチルピペラジン、光学活性な分割剤、酢酸、水を混合後、70~80℃まで昇温しても良い。この際、反応系の様子は溶媒使用量によって変化するが、スラリー、均一溶液のいずれであっても良いが、好ましくは均一溶液である。均一溶液の場合、降温して種晶を添加し十分に熟成してから、さらに降温する。その温度は、一般には、0~30℃であり、好ましくは5~25℃である。スラ



リーの場合、溶媒還流温度まで昇温し、その温度での熟成時間を十分にする必要がある。一般には、0.5～12時間であり、より好ましくは1～12時間である。

こうして得られた光学活性2-メチルピペラジン・光学活性な分割剤の塩は、再結晶を行うと、99.0% ee、以上の高い光学純度の光学活性2-メチルピペラジンを得ることができる。また、リサイクル操作を考慮すると、2回の光学分割に使用する溶媒は同一組成にするのが好ましい。そうすれば、リサイクル使用時に溶媒組成の調整が不要となり、簡便且つ迅速に操作が行え、工業プロセスにおいては極めて有意義である。

光学活性ピペラジン誘導体と光学分割剤のジアステレオマー塩は、塩の状態でもオキシカルボニル化反応に用いることもできるが、解塩により光学活性ピペラジン誘導体をフリーの状態としてオキシカルボニル化に用いることもできる。好ましくは、解塩した後にオキシカルボニル化する方法である。

析出したジアステレオマー塩は濾過操作により、母液中のジアステレオマー塩と分離することができる。一般に、結晶として単離したジアステレオマー塩から光学活性含窒素化合物を回収する方法は、アルカリ性水溶液中で有機溶媒により抽出する方法が公知である。

具体的には、ジアステレオマー塩に高濃度、大過剰の水酸化ナトリウム水溶液を加えてジエチルエーテルやベンゼンなどの有機溶媒で抽出する方法（ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ，81，290（1959））やジアステレオマー塩に高濃度、大過剰の水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液したアミン層を分離し、アミン層の水分を水酸化ナトリウムなどで除去する操作を繰り返した後、蒸留する方法（カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー，54，2639，（1976））が報告されている。これらの公知技術で用いられる塩基は、いずれも水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物であり、解塩した後に抽出または蒸留により水溶性アミンを回収している。

特に、光学活性酒石酸を用いた光学分割法によって得られた光学活性2-メチルピペラジンと光学活性酒石酸のジアステレオマー塩から光学活性2-メチルピ

ペラジンを回収する方法としては、水酸化ナトリウムや水酸化カリウムが一般的に用いられる。

例えば、日本公開特開平 3-279375 号公報や日本特許 3032547 号公報では、水酸化ナトリウムを用いて (+)-2-メチルピペラジンを回収している（晶析工程から解塩工程までの通算の収率が 57%）。また、日本公開特開 2002-80459 号公報では、ジアステレオマー塩に対して 2.6 倍モルの水酸化ナトリウムを用いて解塩を行い、減圧蒸留して (R)-2-メチルピペラジンを得ている。解塩工程から蒸留工程までの通算の収率が 71.0% であり、仮に蒸留収率を 90% と仮定した場合、解塩工程の収率は 78.8% である。

また、日本公開特開 2001-131157 号公報では、水酸化カリウムを用いて解塩を行った例が報告されており、その使用量はジアステレオマー塩に対して 0.89~14.4 モル倍と幅広く、解塩工程の収率が 71~75% であった。

また、光学活性アミンと光学活性カルボン酸あるいは光学活性スルホン酸からなるジアステレオマー塩から光学活性アミンを回収する方法としては、6~50 重量%の水を含むアルコール溶液とアルカリ金属の水酸化物の存在下に接触せしめ、アルコール層から遊離アミンを単離する方法が知られている（日本特許 3312459 号公報）。この特許の実施例から、光学活性 2-メチルピペラジンと N-ベンゼンスルホニル-L-アスパラギン酸の塩または 3-ヒドロキシピロリジンと p-トルエンスルホニル-L-フェニルアラニンの塩から水分率 7 重量%のアルコール溶媒中で水酸化ナトリウムを加えて光学活性含窒素化合物を 97% 以上の高い回収率で回収している。

その他、日本特許 3312454 号公報では、光学活性アミンと光学活性酒石酸塩の結晶に対して 5~40 重量%の水を共存させたアルコール溶液中で無機アルカリを接触させて、光学活性酒石酸を無機アルカリ塩として回収する方法が報告されている。この方法の実施例によれば、光学活性ジアミノシクロヘキサンと光学活性酒石酸の塩、光学活性 1,2-ジアミノプロパンと光学活性酒石酸の塩、および光学活性 1-フェニルエチルアミンと光学活性酒石酸の塩を、水分率が 4~14 重量%のアルコール溶媒中において、水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムにより解塩して、98% 以上の高い回収率で光学活性含窒素化合物を回収

している。

以上のように、水酸化ナトリウムや水酸化カリウムに代表されるアルカリ金属の水酸化物により解塩した後、抽出などの手法によって光学活性ピペラジン誘導体を回収する方法は、上記した特許に準じて実施することができる。

また、光学活性ピペラジン誘導体と光学活性酒石酸のジアステレオマー塩をアルカリ土類金属の塩を用いて解塩した場合、アルカリ金属の塩を用いた方法とは異なる原理によって光学活性ピペラジン誘導体を回収することができる。すなわち、光学活性酒石酸のアルカリ土類金属塩は溶解度が低く、結晶として析出する。つまり、アルカリ土類金属の塩を用いた場合、光学活性ピペラジン誘導体は母液中に存在し、光学分割剤である光学活性酒石酸は結晶として分離できる。この方法を用いれば、抽出法は不要であり、さらに原理的に100%の回収率を達成できる。

ここで、科学的根拠となる酒石酸金属塩の水に対する溶解度を示す。

アルカリ土類金属の水酸化物を用いて解塩した場合に得られる酒石酸のアルカリ土類金属塩の溶解度は、酒石酸マグネシウム1.22% (26℃)、酒石酸カルシウム0.029% (25℃)、酒石酸ストロンチウム0.18% (25℃)、酒石酸バリウム0.028% (21℃)と、いずれも難溶性塩である。

一方、アルカリ金属の水酸化物を用いて解塩した場合に得られる酒石酸のアルカリ金属塩の溶解度は、酒石酸ナトリウム30% (24℃)、酒石酸カリウム40% (15.6℃)と、易溶性塩である。

したがって、アルカリ金属の水酸化物を用いた場合に発生する酒石酸のアルカリ金属塩は水に溶解するため、光学活性ピペラジン誘導体と分離することは、水を50重量%以上含む溶媒中では事実上不可能である。

一方、本発明のアルカリ土類金属の塩を用いた場合、光学活性ピペラジン誘導体との分離が容易であることが分かる。

以上の通り、光学活性ピペラジン誘導体と光学活性酒石酸のジアステレオマー塩を解塩する際には、アルカリ金属の塩やアルカリ土類金属の塩を用いることができる。例えば、前者について、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムを例示することができる。

一方、光学分割剤が光学活性酒石酸である場合、アルカリ土類金属を用いる方法が一層有利である。

用いるアルカリ土類金属の塩に特に制限されないが、アルカリ土類金属の水酸化物、ハロゲン化物、硫酸塩などで代表される。具体的には、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化ストロンチウム、水酸化バリウムなどの水酸化物、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ストロンチウム、塩化バリウムなどの塩化物、臭化マグネシウム、臭化カルシウム、臭化ストロンチウム、臭化バリウムなどの臭化物、硫酸マグネシウム、硫酸カルシウム、硫酸ストロンチウム、硫酸バリウムなどの硫酸塩、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸ストロンチウム、炭酸バリウムなどの炭酸塩を挙げることができるが、好ましくは、水酸化物、塩化物、硫酸塩であり、特に好ましくは、水酸化物、硫酸塩であり、さらに好ましくは、水酸化物であり、特に好ましくは水酸化カルシウムである。水酸化カルシウムの形状に特に制限はなく、粉末状であっても、粒状であってもよく、また、水などのスラリー状のものを用いても良い。

用いるアルカリ土類金属の塩の量は、一般に、解塩する光学活性ピペラジン誘導体と光学活性酒石酸の塩における光学活性酒石酸に対して0.5～3.0モル倍であり、好ましくは0.8～2.0モル倍であり、より好ましくは1.0～1.5モル倍である。

次に、アルカリ土類金属の塩を添加する時期に特に制限はない。光学活性ピペラジン誘導体と光学活性酒石酸の塩の水溶液に添加しても良く、また、水酸化カルシウムの水スラリー中に光学活性ピペラジン誘導体と光学活性酒石酸の塩を添加しても良い。また、アルカリ土類金属の塩の添加は、通常、0～90℃の範囲で行われるが、操作性、安全性の点で室温付近で実施するのがよい。

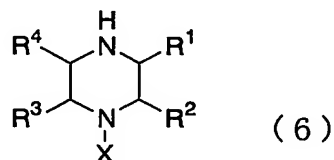
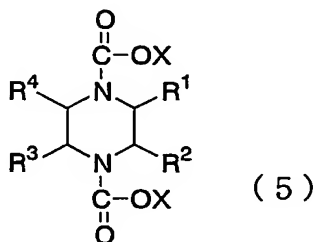
ピペラジン誘導体が水に易溶性の場合、解塩は、通常、50重量%以上の水を含む溶媒中で実施することが必須であり、用いるの溶媒量は、光学活性含窒素化合物と光学活性酒石酸の塩に対して1～10重量倍であり、好ましくは1～7重量倍であり、より好ましくは2～5重量倍である。溶媒の量が少なすぎると、解塩により発生する光学活性酒石酸のアルカリ土類金属塩のスラリー濃度が高すぎて攪拌不良となり、解塩が不十分となり危険があり、また、溶媒の量が多すぎる

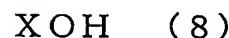
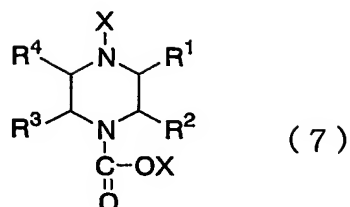
と、光学活性ピペラジン誘導体と光学活性酒石酸の塩の仕込量が減少するため生産効率の点で経済的に不利となる。

一方、ピペラジン誘導体が水に難溶性の場合、解塩により遊離した光学活性ピペラジン誘導体を有機溶媒を用いて有機溶媒層側に抽出することができる。有機溶媒の具体例として、ベンゼン、トルエン、*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン、エチルベンゼン、*n*-プロピルベンゼン、イソプロピルベンゼン、メシチレンなどの芳香族炭化水素類、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、*n*-オクタン、*n*-ノナン、*n*-デカンなどの脂肪族炭化水素類、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、3-ペンタノール、イソペンタノールなどのアルコール、ジエチルエーテル、ジ-*n*-プロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル-*tert*-ブチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、メチルエチルケトン、2-ペンタノン、3-ペンタノン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類を挙げることができ、好ましくは、芳香族炭化水素類およびアルコール類である。この場合、抽出操作を繰り返すことでピペラジン誘導体の回収率を上げることができる。

解塩は、通常、室温付近～100℃の範囲で行われるが、好ましくは30～100℃の範囲であり、より好ましくは50～100℃の範囲である。温度が低すぎると、解塩が不十分となる危険がある。通常、解塩に要する時間は、1～24時間であり、長時間ほど解塩収率が高くなるが、生産性の点で不利となるため、通常、1～12時間の範囲で実施すると良い。

ところで、オキシカルボニル化によって製造したオキシカルボニルピペラジン誘導体には一般式(5)～(8)に代表される不純物が存在する。





オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の純度は、一般式(5)～(8)で表されるピペラジン誘導体あるいはアルコールの混入により、純度90液クロ面積%以下と非常に低い場合がある。一般式(5)で表されるピペラジン誘導体は、2個の窒素原子が共にオキシカルボニル化される副反応によって生じた不純物であり、一般式(6)および一般式(7)で表されるピペラジン誘導体は、オキシカルボニル置換基の脱炭酸を経由して生成したと推定される不純物である。さらに、一般式(8)で表されるアルコールは、オキシカルボニル化剤が加水分解された不純物と推定される。つまり、一般的な方法に従って一般式(1)で表されるピペラジン置換体をオキシカルボニル化して得た一般式(2)で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体には、一般式(5)～(8)で表される不純物が混入するために、純度90液クロ面積%以下の低純度オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体しか得られない。

しかし、得られたオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体は、晶析、洗浄および/または蒸留に代表される精製工程を付与することにより容易に高純度オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体に変換することが可能である。

得られたオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体が固体の場合、通常の晶析によって精製することが可能である。また、tert-ブトキシカルボニル基のようにオキシカルボニル置換基が酸に対して不安定な場合、晶析による精製が望ましい。一方、オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体が液体の場合、あるいはベンジルオキシカルボニル基のようにオキシカルボニル置換基が酸に対して安定な場合は以下に示す洗浄工程によって精製することが可能である。

まず、洗浄工程について具体的な方法を説明する。

合成工程で生じる一般式(5)～(8)で表される4種の不純物の内、一般式

(5) で表されるピペラジン誘導体および一般式 (8) で表されるアルコールは中性化合物であり、有機溶媒を用いて洗浄することにより、一般式 (2) で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体から比較的容易に除去することができる。

具体的には、一般式 (2) で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を含む反応液を酸の添加により酸性水溶液としてオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を酸性塩とする。そこに有機溶媒を添加、攪拌した場合、該塩酸塩は水層側に分配するため、一般式 (5) および一般式 (8) で表される不純物を有機溶媒層側に抽出し、オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を含む反応液から除去するという方法である。

酸性水溶液の調製方法は、特に限定されないが、一般式 (2) で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を含む合成反応液に、鉱酸を添加して実施するのが簡便である。鉱酸としては、塩酸、硫酸などが好ましく用いられ、反応液の pH は 3 以下で実施される。pH が大きいとそれだけ一般式 (2) で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体が酸性塩を形成しにくくなるため、洗浄時に有機溶媒中に分配され、回収率低下の原因となる。

また、酸性水溶液におけるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の濃度は、通常、5 ~ 40 重量% 範囲内であり、好ましくは、10 ~ 30 重量% の範囲であり、さらに好ましくは、15 ~ 25 重量% の範囲である。

洗浄工程に用いる有機溶媒は、工業的に入手可能なものならば、特に制限されるものではないが、抽出時のオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の回収率を考慮して、20℃における水との相互溶解度が10%以下のものが好ましく用いられる。具体的には、トルエン、ベンゼン、*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン、エチルベンゼン等の芳香族炭化水素類、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、3-ペンタノール、1-ヘキサノール、シクロヘキサノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、エチルプロピルエーテル、エチルイソプロピルエーテル、イソプロピルエーテル、イソブチルメチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、3-ペンタノン、*tert*-ブチルメチルケトン、2-ヘ

キサノン、3-ヘキサノン、2-ヘプタノン等のケトン類を挙げることができるが、好ましくは芳香族炭化水素類およびアルコール類であり、さらに、好ましくは芳香族炭化水素類であり、特に、好ましくはトルエンである。

洗浄工程で用いる有機溶媒の使用量は、通常、酸性水溶液に対して、0.3～10重量倍であり、好ましくは、1～5重量倍であり、より好ましくは、1～3重量倍である。

また、反応工程に用いた反応溶媒の混入により、目的のオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体酸性塩の水層側への分配率が低下するような場合は、反応溶媒を予め、減圧濃縮や共沸等の操作により留去させることで回収率を改善することが可能である。例えば、反応溶媒が水にも有機溶媒にも溶解する場合、酸性水溶液を濃縮温度50～100℃、4～100kPaの減圧下で濃縮して反応溶媒を留去した後に洗浄溶媒を添加する。洗浄工程は、通常、0～80℃の範囲で実施され、好ましくは10～60℃、さらに好ましくは20～40℃である。

酸性塩を有機溶媒により洗浄した後、得られた水層に水酸化ナトリウムや水酸化カリウムといった通常用いられる塩基を用いて系内をアルカリ性にし、オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を有機溶媒を用いて抽出する。ここで用いる有機溶媒は、抽出時のオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の回収率を考慮して、20℃における水との相互溶解度が10%以下のものが好ましい。具体例は、先に洗浄工程で示した有機溶媒を挙げることができるが、好ましくは芳香族炭化水素類であり、特に好ましくはトルエンである。

抽出工程では、適宜、塩化ナトリウムや硫酸ナトリウム等に代表される無機塩を添加し、オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体酸性塩を塩析させて回収率を上げることができる。

次に、蒸留工程について具体的に説明する。

一般式(6)および(7)で表される不純物は、洗浄工程時の酸性水溶液中において、一般式(2)で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体と同様に酸性塩を形成するため洗浄工程での除去が困難と予想される。

したがって、一般式(6)および一般式(7)で表されるピペラジン誘導体は、蒸留によって除去することが可能である。つまり、一般式(6)で表されるピペ



ラジン誘導体は、低沸成分としてカットされ、一般式（７）で表されるピペラジン誘導体は高沸成分としてカットされる。また、蒸留工程では、洗浄工程において除去しきれずに残存した一般式（５）で表されるピペラジン誘導体、および一般式（８）で表されるアルコールを、それぞれ高沸成分、および低沸成分として除去することも可能である。

次に、一般式（２）で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の熱安定性について説明する。

本発明者等は、一般式（２）で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の熱安定性を精査に評価、解析した結果、該化合物は部分的に熱分解することが分かった。つまり、オキシカルボニル基は熱により脱炭酸を起こすことが判明した。この化合物の安定性は、温度並びに加熱時間に大きく影響されることを確認した。

次に、具体的に１－ベンジルオキシカルボニル－３－メチルピペラジンを例に挙げて説明する。

例えば、純度 99.3 液クロ面積% の 1－ベンジルオキシカルボニル－３－メチルピペラジンは、120℃、160℃、および 200℃ で 12 時間静置した場合、液クロ純度がそれぞれ 99.0 液クロ面積%、95.6 液クロ面積% および 59.7 液クロ面積% に低下し、一般式（７）で表される化合物に対応する、1－ベンジル－４－ベンジルオキシカルボニル－２－メチルピペラジンが、それぞれ 0.2 液クロ面積%、3.2 液クロ面積%、および 30.7 液クロ面積% に増加することに気付いた。

また、該化合物を 160℃ で 1 時間静置した場合、純度は 98.8 液クロ面積% であり、12 時間の場合に比べて分解した割合が少ないことが分かる。

つまり、一般式（２）で表されるベンジルオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体は、加熱温度が高いほど、また、加熱時間が長いほど分解し易いと言える。

したがって、蒸留工程では、温度や時間の操作条件に注意する必要があり、蒸留操作は、減圧度を最大にして、できる限り低温で、且つ加熱時間を短時間で実施するのが好ましい。具体的には、缶内温度が 240℃ 以下が好ましいと言える。

蒸留時の圧力は、低いほど好ましく、具体的には、1.33～1330 Pa で

あり、好ましくは $1.33 \sim 133 \text{ Pa}$ である。

蒸留を行う場合の設備としては、バッチ式蒸留装置および薄膜蒸留装置いずれを用いることもできる。

バッチ式蒸留装置の場合、加熱時間を短縮するために原料の仕込量は蒸留缶全容量に対して $1/2$ 以下が好ましく、より好ましくは $1/3$ 以下であり、さらに好ましくは $1/4$ 以下である。こうした工夫により、蒸留原料の熱履歴時間を短縮することができ、熱分解率を低下させることができる。

一方、薄膜蒸留装置の場合、原料フィード速度は、薄膜部分の温度、内圧、薄膜蒸留設備のサイズや機器仕様、あるいはピペラジン誘導体の種類によって異なる。オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の沸点に応じて、缶内圧力、熱源温度および原料フィード速度を調整することにより蒸留条件を最適化するのが好ましい。具体的には、伝熱面積が $0.005 \sim 0.02 \text{ m}^2$ の薄膜蒸留器を使用する場合、缶内圧力は $1.33 \sim 133 \text{ Pa}$ 、原料フィード速度は $2 \sim 30 \text{ L/h}$ が好ましく、更に好ましくは $1.33 \sim 133 \text{ Pa}$ 、 $5 \sim 20 \text{ L/h}$ である。

いずれの装置で蒸留する場合も、原料中に低沸点の溶媒が $1 \sim 10$ 重量%含まれている場合、予め、より低温で、例えば $150^\circ\text{C}$ で低沸カットを実施して該溶媒の含有量を2重量%以下とした後に、製品蒸留を実施するのが好ましい。

いずれの装置を用いた場合にも蒸留工程を実施することは可能であるが、より好ましくは薄膜蒸留装置である。実験室スケールでは両方の装置による差は明確に現れないが、工業的スケールにおいて蒸留を実施した場合、薄膜蒸留装置がより有利と考えられる。その場合、蒸留後半の留分は長時間の熱履歴を受けるために薄膜蒸留装置の場合、加熱源との接触時間が最短に抑えられるため、加熱源の温度をバッチ式蒸留装置の場合に比べて高くすることが可能となり、熱的に不安定な高沸点化合物の蒸留により適していると言える。したがって、本発明におけるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の蒸留に適していると言える。蒸留工程を実施すれば、洗浄工程で除去できなかった一般式(5)および一般式(8)で表される不純物を除去することができる。

したがって、蒸留工程は、洗浄工程と組み合わせて実施すると、より一層効果を発揮する。

次に、一般式（２）で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を含有する反応液に含まれる、一般式（５）～（８）で表される不純物の測定方法、並びに液クロ面積百分率を元に算出する不純物含有量の算出方法について説明する。

一般式（２）で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を含有する反応液に含まれる不純物含量の測定には、液体クロマトグラフィーが用いられる。分析に用いられる液体クロマトグラフィー用分析カラムは、オクタデシル系組成物からなる充填剤のカラムを用いる。具体的には、カプセルパック C18, 120 Å, 5 μm, 4.6 mm×150 mm（資生堂）を用いると良い。

以下、１－ベンジルオキシカルボニル－３－メチルピペラジンの分析条件を具体的に示す。

移動相は、5 mM ドデシル硫酸ナトリウム（以下、SDSと略す）水溶液（pH 2.5, リン酸）／アセトニトリルであり、経時的にその組成を変化させるグラジエント方式で分析する。つまり、移動相中のアセトニトリル含有量を、分析開始から15分までは31容量％、その後、10分かけて45容量％まで一定の割合でアセトニトリル含有量を増やし、25～40分は45容量％とする。検出器は、UV測定装置を用い、検出波長は210 nmとする。この検出波長は非常に重要であり、検出波長を変化させると分析値が変化する可能性がある。これは、化合物によってUV吸収の極大波長が異なるためであり、本系においては一般式（２）および（５）～（８）で表される化合物の吸収感度の比が0.6～1.5である、波長210～230 nmとするのが良い。カラムオープンの温度は40℃で分析を行う。以上の分析条件で分析を行った場合、１－ベンジルオキシカルボニル－３－メチルピペラジンおよび一般式（５）～（８）に相当する不純物、つまり、1, 4－ビス（カルボベンジルオキシ）－２－メチルピペラジン、１－ベンジル－３－メチルピペラジン、４－ベンジルオキシカルボニル－１－ベンジル－２－メチルピペラジン、ベンジルアルコールの保持時間は、順番に、23.1分、31.0分、31.0分、30.0分、2.7分である。これらの面積百分率の値を用いて不純物含有量を求めることができる。

本発明において、オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を含有する反応液に

含まれる、一般式(5)～(8)で表される不純物の含量は、一般式(5)～(8)で表される不純物と一般式(2)で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の合計を基準として、つまり、算出式

$\{A1 / (A1 + A2 + A3 + A4 + A5)\} \times 100 (\%)$  にしたがって求めることができる。ここで、A1、A2、A3、A4およびA5は、それぞれ、一般式(2)で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の面積百分率、一般式(5)で表される不純物の面積百分率、一般式(6)で表される不純物の面積百分率、一般式(7)で表される不純物の面積百分率、および一般式(8)で表される不純物の面積百分率を表す。同様に、各不純物の含有量を求めることができる。例えば、一般式(2)で得られたオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を含有する反応液に含まれる不純物の合計は、 $\{A2 / (A1 + A2 + A3 + A4 + A5)\} \times 100 (\%)$  にしたがって求めることができる。

以上のように、ピペラジン誘導体をオキシカルボニル化してオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を製造する場合、洗浄および／または蒸留による精製は非常に有用である。

かくして得たオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体は、医薬品の原料等として有用な化合物である。

以下に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。以下、ベンジルオキシカルボニル化をZ化と、またtert-ブトキシカルボニル化をBoc化と略して記載する。

ここで、2-メチルピペラジンのZ化反応およびBoc化反応に関する分析条件を以下に示した。

#### 1) Z化反応組成分析

機種	島津LC-10VP
カラム	CAPCELLPAK C18、120Å、5μm、4.6mm×250mm (資生堂)
移動相	5mM ドデシル硫酸ナトリウム水溶液(リン酸でpH2.5に調整)／CH <sub>3</sub> CN=69／31 (0-15min.)、55／45 (25-40min.)

流量 1. 0 ml/min

温度 40℃

検出器 UV (210 nm)

保持時間 2. 7 : ベンジルアルコール (一般式 (8) に対応)

21. 1 : 1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジン

15. 9 min. : トルエン (洗浄溶媒)

30. 0 min. : 1-ベンジル-4-ベンジルオキシカルボニル  
-2-メチルピペラジン

31. 0 min. : 1-ベンジル-2-メチルピペラジン

31. 0 min. : 1, 4-ビス (ベンジルオキシカルボニル) -  
2-メチルピペラジン

Z化反応による1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応  
収率は、内標法を用いて下式にしたがって算出した。

反応収率 = (反応液中の1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラ  
ジン含有量) / (2-メチルピペラジン仕込量) × 100 (%)

## 2) Boc 化反応組成分析

機種 島津GC-14B

カラム NEUTRABOND-1 60m × 0. 25mm ID、0. 4 μm  
(GL Science)

カラム温度 70℃ (10 min.) - (+10℃/min.) - 270℃  
(10 min.)

INJ 温度 200℃

DET 温度 200℃

検出器 FID

キャリアガス He

注入口圧 200 kg/cm<sup>2</sup>

スプリット流量 8 ml/min.

パージ流量 40 ml/min.

保持時間 11. 3 min. 2-メチルピペラジン

24. 0 min. 1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチル  
ピペラジン

24. 1 min. 1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチル  
ピペラジン

29. 9 min. 1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル)  
-2-メチルピペラジン

Boc 化反応による 1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチルピペラジンの転化率および選択率は、GC 分析チャート上の 2-メチルピペラジンおよび / または 2-メチルピペラジンに由来するピークの GC 面積値を用いて下式にしたがって算出した。

転化率 = { 1 - (反応液中の 2-メチルピペラジンの面積値) / (反応液中の 2-メチルピペラジンの面積値 + 1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチルピペラジンの面積値 + 1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルピペラジンの面積値 + 1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル-2-メチルピペラジンの面積値)) } × 100 (%)

選択率 = (反応液中の 1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチルピペラジンの面積値) / (1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチルピペラジンの面積値 + 1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルピペラジンの面積値 + 1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル-2-メチルピペラジンの面積値)) × 100 (%)

さらに、1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、(前記転化率 × 前記選択率) / 100 (%) にしたがって算出した。

## 2) 2-メチルピペラジン含量分析

解塩時に得られる母液中の光学活性 2-メチルピペラジンの定量は、ガスクロマトグラフィー (GC) を用いた内標法によって実施した。分析条件は以下の通りである。

機種 島津 GC-14B

カラム NEUTRABOND-1 0.25 mm ID × 60 m、0.4  
μm (GL Science)

カラム温度 70℃ (10 min.) → (+20℃/min) → 270℃ (10 min.)

INJ温度 230℃

DET温度 230℃

検出器 FID

キャリアガス He

注入口圧 200 kg/cm<sup>2</sup>

スプリット流量 8 ml/min.

パージ流量 40 ml/min.

保持時間 10.2 min. 2-メチルピペラジン

17.3 min. トリグライム (内標)

### 3. 2-メチルピペラジンの光学純度分析

機種 島津LC-10Vp

カラム Mightysil RP-18 GP、4.6 mm×150 mm  
(関東化学)

移動相 0.03 v/v% アンモニア水溶液 (酢酸でpH 4.7に調整)  
/CH<sub>3</sub>CN=65/35 (v/v)

流量 1.0 ml/min

温度 40℃

検出器 UV (243 nm)

#### サンプル前処理

50 ml メスフラスコに1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジン約0.1 g相当のサンプルを採取し、アセトニトリルを用いて標線まで希釈する。次に、この溶液の内、0.3 mlを5 mlサンプル瓶に採取し、p、p'-ジトルオイル酒石酸無水物 (D-PTAN) 溶液1.5 mlを添加し、攪拌後、50℃の温浴で1時間静置する。その後、2%リン酸水0.5 mlを添加し、10分間静置する。

### 4. 1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの光学純度分析

機種 島津LC-10Vp

カラム     M i g h t y s i l   R P - 1 8   G P、4. 6 mm×1 5 0 mm (関  
東化学)

移動相     0. 0 3 v / v % アンモニア水溶液 (酢酸で p H 4. 7 に調整)  
             / C H<sub>3</sub> C N = 6 7 / 3 3 (v / v)

流量       1. 0 m l / m i n

温度       4 0 °C

検出器     U V ( 2 4 3 n m)

#### サンプル前処理

5 0 m l メスフラスコに 1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - メチルピペラジ  
ン約 0. 1 g 相当のサンプルを採取し、アセトニトリルを用いて標線まで希釈す  
る。次に、この溶液の内、0. 3 m l を 5 m l サンプル瓶に採取し、p、p' -  
ジトルオイル酒石酸無水物 (D - P T A N) 溶液 1. 5 m l を添加し、攪拌後、  
7 0 °C の温浴で 1 時間静置する。その後、2 % リン酸水 0. 5 m l を添加し、1  
0 分間静置する。

なお、反応液中の生成物含量および主な副生物含量分析および生成物光学純度  
分析は、それぞれ異なった分析条件の液体クロマトグラフィーにより行い、光学  
純度は R 体ピークと S 体ピークの面積値を用いて算出した。S 体が選択的に生成  
する場合は、次式にしたがって算出される。

$$\text{光学純度 (\% e e.)} = \{ (S \text{ 体ピークの面積値} - R \text{ 体ピークの面積値}) / (S \text{ 体ピークの面積値} + R \text{ 体ピークの面積値}) \} \times 100 (\%)$$

有機溶媒の水分率は、カールフィッシャー水分計を用いて測定した。

以下に、2 - メチルピペラジンの Z 化反応および B o c 化反応による 1 - ベン  
ジルオキシ - 3 - メチルピペラジンおよび 1 - t e r t - ブトキシカルボニル -  
3 - メチルピペラジンの合成について例示する。

#### 実施例 1

1 0 0 m l 四つ口フラスコにラセミ体の 2 - メチルピペラジン 5. 0 0 g (= 0. 0 4 9 9 モル) を取り、1 - ブタノール 4 4 g (水分率 0. 0 5 重量%) を  
加え、溶解させた。その溶液を 0 °C まで冷却後、クロロ炭酸ベンジル 8. 4 7 g



(= 0.0489 モル, 純度 98.5 重量%; HPLC 定量分析, 0.98 モル倍) を液温が 0~8℃ の範囲で滴下した。その後、0~5℃ で 2 時間攪拌しその反応液の一部を採取し内標法 (内標: アニソール) により定量した。その結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、83.9% (対 2-メチルピペラジン) であった。この反応液をさらに室温下、12 時間攪拌した後に分析した結果、反応収率は 85.1% であった。

### 実施例 2

実施例 1 において、クロロ炭酸ベンジルの使用量を 8.47 g から 9.25 g (= 0.0533 モル, 1.07 モル倍) に変える以外は、実施例 1 と同様に反応を行った。その結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、0~5℃、2 時間で 91.7% (対 2-メチルピペラジン) であった。さらに室温下、12 時間攪拌した後に分析した結果、反応収率は 94.5% であった。

得られた反応液から 1-ブタノールを留去した濃縮液に、水 30 g を添加し、48% 水酸化ナトリウムを用いて pH を 11.2 とした。その液にトルエン 40 g を加え、下層を除去した後、上層を減圧濃縮しトルエンを留去して回収液 11.1 g を得た。

得られた回収液を分析した結果、目的物 1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンが 87.2 面積%、不純物は、ベンジルアルコール 0.52 面積%、1-ベンジル-4-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルピペラジン 0.01 面積%、1-ベンジル-2-メチルピペラジン 0.10 面積%、1,4-ジベンジルオキシカルボニル-2-メチルピペラジン 11.9 面積% (溶媒トルエンが 1.9 面積%) であった。したがって、不純物の合計は 12.6 液クロ面積% であった。

### 実施例 3

実施例 1 において、クロロ炭酸ベンジルの使用量を 8.47 g から 10.1 g (= 0.0597 モル, 1.17 モル倍) に変える以外は、実施例 1 と同様に反

応を行った。その結果、1-ペンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、0～5℃、2時間で93.8%（対2-メチルピペラジン）であった。さらに室温下、12時間攪拌した後に分析した結果、反応収率は95.1%であった。

#### 実施例4

温度計、コンデンサーおよび攪拌機の付いた1L四つ口フラスコに、ラセミ体の2-メチルピペラジン100.2g（=1.00モル）、D-酒石酸90.0g（=0.600モル）、水170g、酢酸36.0g（=0.600モル）を仕込み、72℃まで昇温し、その温度で2時間熟成させた。ラセミ体の2-メチルピペラジンに対する溶媒量は、1.69重量倍であった。その後、12時間かけて15℃まで冷却し、析出結晶を濾過した。

得られた結晶を真空乾燥して、114.0g（=0.456モル）のジアステレオマー塩を取得した。その塩の光学純度は93.2% ee. であり、仕込みラセミ体の2-メチルピペラジン中のS体に対する取得塩中のS体収率は、88.0%であった。

次に、500mlフラスコに190gの水を仕込み、得られた結晶114.0g（（S）-2-メチルピペラジン純分=44.0g）を添加した。80～85℃で完全溶解させた後、15℃まで5時間かけて冷却し、析出結晶を濾別後、真空乾燥することによって、100.5gの塩を取得した。その光学純度は99.5% ee. であり、仕込み結晶中の（S）-2-メチルピペラジンに対する取得塩中のS体収率は、91.1%であった。

温度計、コンデンサーおよび攪拌機の付いた200ml四つ口フラスコに、水75gを仕込み、（S）-2-メチルピペラジン・D-酒石酸塩25.1g（=0.100モル、2-メチルピペラジンの光学純度=99.5% ee.）と純度95%水酸化カルシウム7.8g（=0.100モル）を添加した。そのスラリーを70～80℃まで昇温し、3時間攪拌後、室温まで冷却した。次に、未溶解塩を濾別して母液を取得した。母液中のGC分析結果から、母液中には2-メチルピペラジン9.2g（=0.0918モル）が存在していることが分かった（収

率 91.8%)。また、HPLC分析結果から、(S)-2-メチルピペラジンの光学純度は、99.5% ee. であった。

次に、約50重量%になるまで水を濃縮した後、1-ブタノールを加え、系内の水分率が1重量%未満となるまで共沸脱水した後、減圧蒸留して(S)-2-メチルピペラジンを単離した。

こうして得られた光学活性(S)-2-メチルピペラジン(光学純度: 99.5% ee.)を用いて実施例1と全く同様の方法にて反応を実施した。0~5℃で2時間攪拌した後、室温で12時間攪拌した反応液を分析した結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は84.6%(対2-メチルピペラジン)、その光学純度は、99.5% ee. であり、光学純度の低下は見られなかった。

#### 実施例 5

実施例1において、溶媒を1-ブタノール44.7gから水5.3g、1-ブタノール40gの混合溶媒(水分率10.6重量%)に変える以外は、実施例1と同様の方法で反応を実施した。0~5℃で2時間攪拌した反応液を分析した結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、82.1%(対2-メチルピペラジン)であった。

#### 比較例 1

実施例1において、溶媒を1-ブタノール44gから水9g、1-ブタノール35gの混合溶媒(水分率20.5重量%)に変える以外は、実施例1と同様の方法で反応を実施した。0~5℃で2時間攪拌した反応液を分析した結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、5.9.6%(対2-メチルピペラジン)であった。

#### 比較例 2

実施例4において、溶媒を1-ブタノール44gから、水18g、1-ブタノール27gの混合溶媒(水分率40.0重量%)に変える以外は、実施例4と同

様に反応を行った。0℃で2時間攪拌した反応液を分析した結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、51.6%（対2-メチルピペラジン）であった。

### 比較例 3

実施例1において、溶媒を1-ブタノール44gから水22g、1-ブタノール22gの混合溶媒（水分率50重量%）に変える以外は、実施例1と同様の方法で反応を実施した。0℃で2時間攪拌した反応液を分析した結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、33.6%（対2-メチルピペラジン）であった。

### 比較例 4

pH計、滴下ロートを装着した200ml四つ口フラスコにラセミ体の2-メチルピペラジン10.02g（=0.100mol）を入れ、1-ブタノール50.0gを加えて溶解させた後、水50.1gを加えた（水分率50.0重量%）。激しく攪拌しながら、クロロ炭酸ベンジルを滴下した。この際、48重量%水酸化ナトリウム水溶液を滴下して系内のpH値が10~11になるように調整し、適宜氷冷して系内の温度が23~26℃になるようにした（最終的な水分率52.1重量%）。滴下終了後、激しく攪拌しながら2時間熟成した。その反応液をサンプリングして分析した結果、1-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルピペラジン反応収率は、40.1%であった。

### 比較例 5

pH計、滴下ロートを装着した200ml四つ口フラスコにラセミ体の2-メチルピペラジン10.02g（=0.100mol）を入れ、1-ブタノール80.2gを加えて溶解させた後、水20.1gを加えた（水分率20.0重量%）。激しく攪拌しながら、クロロ炭酸ベンジルを滴下した。この際、48重量%水酸化ナトリウム水溶液を滴下して系内のpH値が7.5~8.5になるように調整し、適宜氷冷して系内の温度が23~26℃になるようにした（最終的な水分率2

3. 0重量%)。滴下終了後、激しく攪拌しながら2時間熟成した。その反応液をサンプリングして分析した結果、1-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルピペラジン反応収率は、50.4%であった。

#### 実施例6

実施例1において、溶媒を1-ブタノール44gからエタノール(水分率0.06重量%)44gに変える以外は、実施例1と同様の方法で反応を実施した。0℃で2時間攪拌した反応液を分析した結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、83.4%(対2-メチルピペラジン)であった。

#### 比較例6

実施例6において、溶媒をエタノール44gから水22g、エタノール22g(水分率50.0重量%)の混合溶媒に変える以外は、実施例6と同様の方法で反応を実施した。その結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、37.7%(対2-メチルピペラジン)であった。

#### 実施例7

実施例1において、2-メチルピペラジン5.0g(=0.0499モル)を(S)-2-メチルピペラジン・D-酒石酸塩12.5g(2-メチルピペラジンとして、5.0g, =0.0499モル)に変え、クロロ炭酸ベンジルの使用量を8.47gから8.90g(=0.0514モル)に変える以外は、実施例1と同様に反応を行った。ただし、0℃で2時間反応させた後、熟成は25℃で12時間攪拌とした。その結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、85.9%(対2-メチルピペラジン)であった。

#### 比較例7

実施例7において、溶媒を1-ブタノール44gから1-ブタノール26g、水18g(水分率40.9重量%)に変える以外は、実施例7と同様に反応を行

った。その結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、51.6%（対2-メチルピペラジン）であった。

#### 実施例 8

100ml 四つ口フラスコにラセミ体の2-メチルピペラジン5.04g（=0.0503モル）を取り、水5.37gと1-ブタノール45.13gを加え溶解させた（水分率10.6重量%）。さらに、その溶液にピリジン3.99g（=0.0504モル）を加え攪拌した後、0℃まで冷却し、クロロ炭酸ベンジル8.67g（=0.0494モル、純度97.1重量%；HPLC定量分析、0.98モル倍）を液温が5～10℃の範囲で滴下した。その後、0℃で2時間攪拌した。反応液を分析した結果、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンの反応収率は、82.5%であった。

#### 実施例 9

100ml 四つ口フラスコにラセミ体の2-メチルピペラジン5.06g（=0.0505モル）を取り、1-ブタノール50.00g（水分率0.05重量%）を加え溶解させた。0℃まで冷却した後、ジtert-ブチルジカーボネート10.91g（=0.0500モル、0.99モル倍）を液温が5～15℃の範囲で滴下した。その後、5～10℃で2時間攪拌した。反応液を分析した結果、2-メチルピペラジンの転化率は、94.7%で、1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチルピペラジンの選択率は、89.3%であった（反応収率84.6%）。

#### 実施例 10

実施例 9において、ジtert-ブチルジカーボネートの使用量を11.97g（=0.0548モル、1.10モル倍）に変える以外は実施例 9と同様にして実験を行った。その結果、2-メチルピペラジンの転化率は、100.0%で、1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチルピペラジンの選択率は、81.5%であった（反応収率81.5%）。

### 実施例 1.1

実施例 9 において、1-ブタノール 50.00 g を 1-ブタノール 45.55 g、水 4.61 g（水分率 9.2 重量%）に変える以外は、実施例 9 と同様にして実験を行った。その結果、2-メチルピペラジンの転化率は、94.3%で、1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチルピペラジンの選択率は、85.8%であった（反応収率 80.9%）。

### 比較例 8

実施例 9 において、1-ブタノール 50.00 g を 1-ブタノール 37.56 g、水 12.67 g（水分率 25.2 重量%）に変える以外は、実施例 9 と同様にして実験を行った。その結果、2-メチルピペラジンの転化率は、81.6%で、1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチルピペラジンの選択率は、70.9%であった（反応収率 57.9%）。

### 比較例 9

実施例 9 において、1-ブタノール 50.00 g を 1-ブタノール 25.00 g、水 25.00 g（水分率 50.0 重量%）に変える以外は、実施例 9 と同様にして実験を行った。その結果、2-メチルピペラジンの転化率は、81.2%で、1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチルピペラジンの選択率は、41.8%であった（反応収率 33.9%）。

### 比較例 10

pH 計、滴下ロートを装着した 200 ml 四つ口フラスコにラセミ体の 2-メチルピペラジン 10.08 g (=0.101 モル) を入れ、1-ブタノール 50.0 g を加えて溶解させた後、水 50.3 g を加えた（水分率 50.1 重量%）。激しく攪拌しながら、クロロ炭酸ベンジルを滴下した。この際、48 重量% 水酸化ナトリウム水溶液を滴下して系内の pH 値が 10~11 になるように調整し、適宜氷冷して系内の温度が 23~26℃になるようにした（最終的な水分率 53.9%）。

2重量%)。滴下終了後、激しく攪拌しながら2.5時間熟成した。その反応液をサンプリングして分析した結果、2-メチルピペラジンの転化率は、85.5%で、1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチルピペラジンの選択率は、77.2%であった(反応収率66.0%)。

#### 比較例11

pH計、滴下ロートを装着した200ml四つ口フラスコにラセミ体の2-メチルピペラジン10.22g(=0.102モル)を入れ、1-ブタノール80.5gを加えて溶解させた後、水27.5gを加えた(水分率25.4重量%)。激しく攪拌しながら、クロロ炭酸ベンジルを滴下した。この際、48重量%水酸化ナトリウム水溶液を滴下して系内のpH値が8~9.5になるように調整し、適宜氷冷して系内の温度が23~26になるようにした(最終的な水分率26.9重量%)。滴下終了後、激しく攪拌しながら2.5時間熟成した。その反応液をサンプリングして分析した結果、2-メチルピペラジンの転化率は、89.6%で、1-tert-ブトキシカルボニル-3-メチルピペラジンの選択率は、73.5%であった(反応収率65.9%)。

#### 実施例12

実施例2と同様の操作により得られた反応液を濃縮して1-ブタノール31gを減圧留去させ、水30gを添加した後、35%塩酸水でpHを0.8に調整した。次に、トルエン22gを加え、30分攪拌後、上層を除去し、再びトルエンを同量加え、同様の操作を繰り返し、洗浄操作を実施した。次に、48%水酸化ナトリウム水溶液を用いて反応液内のpHを11.5とした。この際、遊離した1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンにより白濁した。この白濁液にトルエン40gを加え30分攪拌後、下層を除去した。上層は60~70℃の温度で減圧濃縮後、トルエンを留去して1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジン10.13gを得た。

得られた化合物を分析した結果、目的物1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンが98.0液クロ面積%、不純物は、ベンジルアルコール0.



40液クロ面積%、1-ベンジル-4-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルピペラジン0.04液クロ面積%、1-ベンジル-2-メチルピペラジン0.10液クロ面積%、1,4-ジベンジルオキシカルボニル-2-メチルピペラジン未検出(溶媒トルエンが1.46液クロ面積%)であった。したがって、不純物の合計は0.55液クロ面積%であった。

### 実施例13

実施例2と同様の操作により得られた反応液を濃縮して1-ブタノール28gを減圧留去させ、水30gを添加した後、35%塩酸水でpHを0.7に調整した。次に、トルエン22gを加え、30分攪拌後、上層を除去し、再びトルエンを同量加え、同様の操作を繰り返し、洗浄操作を実施した。次に、48%水酸化ナトリウム水溶液を用いて反応液内のpHを11.8とした。この際、遊離した1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンにより白濁した。この白濁液にトルエン40gを加え30分攪拌後、下層を除去した。上層は60~70℃の温度で減圧濃縮後、トルエンを留去した。

得られた1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジン10.32gを10mlのハート型フラスコに採取し、真空下で蒸留を行った。オイルバスが145℃から留出が始まり、最終的に170℃まで昇温した。内圧は40~53Paで、塔頂部の温度は131~140℃であった。

得られた化合物を分析した結果、目的物1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンが99.7液クロ面積%、不純物は、ベンジルアルコール0.03液クロ面積%、1-ベンジル-4-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルピペラジン液クロ面積0.18液クロ面積%、1-ベンジル-2-メチルピペラジン0.04液クロ面積%、1,4-ジベンジルオキシカルボニル-2-メチルピペラジン(および溶媒トルエン)が未検出であった。したがって、不純物の合計は0.25液クロ面積%であった。

### 実施例14

温度計、コンデンサーおよび攪拌機の付いた1L四つ口フラスコに、ラセミ体

の2-メチルピペラジン100.2 g (=1.00モル)、D-酒石酸90.0 g (=0.600モル)、水170 g、酢酸48.0 g (=0.800モル)を仕込み、72℃まで昇温し、その温度で2時間熟成させた。ラセミ体の2-メチルピペラジンに対する溶媒量は、1.70重量倍であった。その後、12時間かけて15℃まで冷却し、析出結晶を濾過した。

得られた結晶を真空乾燥して、112.4 g (=0.449モル)のジアステレオマー塩を取得した。その塩の光学純度は94.4% ee. であり、仕込みラセミ体の2-メチルピペラジン中のS体に対する取得塩中のS体収率は、87.3%であった。

次に、500 ml フラスコに190 gの水を仕込み、得られた結晶112.4 g ((S)-2-メチルピペラジン純分=43.7 g)を添加した。80~85℃で完全溶解させた後、15℃まで12時間かけて冷却し、析出結晶を濾別後、真空乾燥することによって、99.1 gの塩を取得した。その光学純度は99.4% ee. であり、仕込み結晶中の(S)-2-メチルピペラジンに対する取得塩中のS体収率は、90.5%であった。

温度計、コンデンサーおよび攪拌機の付いた1 L四つ口フラスコに、水300 gを仕込み、その中に先に得た(S)-2-メチルピペラジンとD-酒石酸の塩98.3 g ((S)-2-メチルピペラジン純分=39.2 g=0.391モル, 2-メチルピペラジンの光学純度=99.4% ee.)と純度95%水酸化カルシウム39.6 g (=0.508モル)を添加した。そのスラリーを80~82℃の範囲で3時間攪拌した後、室温まで冷却した。次に、未溶解塩(酒石酸カルシウム)を濾別して母液を取得した。

母液中のGC分析結果から、母液中には光学活性2-メチルピペラジン39.1 g (=0.390モル)が存在していることが分かった(収率99.8%)。また、HPLC分析結果から、(S)-2-メチルピペラジンの光学純度は、99.4% ee. であった。

次に、約50重量%になるまで水を濃縮した後、1-ブタノールを添加し、系内の水分率が1重量%未満になるまで共沸脱水した。

100 ml 四つ口フラスコに得られた(S)-2-メチルピペラジン5.0 (=

0.0499モル、光学純度99.4% e e.) gを取り、1-ブタノール44 gを加え、溶解させた。その溶液を0℃まで冷却後、クロロ炭酸ベンジル9.25 g (=0.0534モル)を液温が0~8℃の範囲で滴下した。

その後、0℃で2時間攪拌した後、1-ブタノール30 gを減圧留去させ、水30 gを添加した後、35%塩酸水でpHを1.0に調整した。次に、トルエン22 gを加え、30分攪拌後、上層を除去し、再びトルエンを同量加え、同様の操作を繰り返し、洗浄操作を実施した。次に、48%水酸化ナトリウム水溶液を用いて反応液内のpHを11.8とした。この際、遊離した1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンにより白濁した。この白濁液にトルエン40 gを加え30分攪拌後、下層を除去した。上層は60~70℃の温度で減圧濃縮後、トルエンを留去した。

得られた1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジン10.32 gを10mlのハート型フラスコに採取し、真空下で蒸留を行った。オイルバスが145℃から留出が始まり、最終的に170℃まで昇温した。内圧は40~53 Paで、塔頂部の温度は131~140℃であった。

得られた化合物を分析した結果、目的物1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンが99.7面積%、不純物は、ベンジルアルコール0.03面積%、1-ベンジル-4-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルピペラジン0.12面積%、1-ベンジル-2-メチルピペラジン0.08面積%、1,4-ジベンジルオキシカルボニル-2-メチルピペラジン(および溶媒トルエンは)未検出であった。したがって、不純物の合計は0.23重量%であった。また、光学純度は99.4% e e. であった。

#### 実施例15

温度計、コンデンサーおよび攪拌機の付いた2L四つ口フラスコに、ラセミ体の2-メチルピペラジン200.4 g (=2.00モル)、水280.0 gおよびメタノール96.0 gを加え完全溶解させた。次に、50重量%D-酒石酸水溶液300.4 g (D-酒石酸150.2 g =1.000モル)を40~45℃で加え、さらに72℃まで昇温し、酢酸120.2 g (=2.00モル)を添加

し、その温度で2時間熟成させた。溶媒組成は、水／メタノール＝81.8／18.2（重量比）で、ラセミ体の2-メチルピペラジンに対する溶媒量は、2.63重量倍であった。その後、12時間かけて25℃まで冷却し、析出結晶を濾過した。得られた結晶を真空乾燥して、214.8g（＝0.858モル）のジアステレオマー塩を取得した。その塩の光学純度は93.9% ee. であり、仕込み（±）-2-メチルピペラジン中のS体に対する取得塩中のS体収率は、83.2%であった。

次に、1Lフラスコに380gの水を仕込み、得られた結晶214.8g（（S）-2-メチルピペラジン純分＝83.4g）を添加した。80～85℃で完全溶解させた後、15℃まで12時間かけて冷却し、析出結晶を濾別後、真空乾燥することによって、187.2gの塩を取得した。その光学純度は99.4% ee. であり、仕込み結晶中の（S）-2-メチルピペラジンに対する取得塩中のS体収率は、89.8%であった。

温度計、コンデンサーおよび攪拌機の付いた500ml四つ口フラスコに、水150gを仕込み、先に得た（S）-2-メチルピペラジン・D-酒石酸塩185.0g（＝0.739モル、2-メチルピペラジンの光学純度＝99.4% ee.）と純度95%水酸化カルシウム69.1g（＝0.863モル）を添加した。そのスラリーを70～80℃まで昇温し、3時間攪拌後、室温まで冷却した。次に、未溶解塩を濾別して母液を取得した。母液中のGC分析結果から、母液中には光学活性2-メチルピペラジン68.7g（＝0.686モル）が存在していることが分かった（収率92.8%）。また、HPLC分析結果から、（S）-2-メチルピペラジンの光学純度は、99.4% ee. であった。

次に、約50重量%になるまで水を留去させた後、1-ブタノールを添加し系内の水分率が1重量%未満になるまで共沸脱水した。

1L四つ口フラスコに先に得た（S）-2-メチルピペラジン50.0g（＝0.499モル、光学純度99.4% ee.）を取り、1-ブタノール440gを加え、溶解させた。その溶液を0℃まで冷却後、クロロ炭酸ベンジル92.5g（＝0.534モル）を液温が0～8℃の範囲で滴下した。

その後、0℃で2時間攪拌した後、1-ブタノール300gを減圧留去させ、

水 300 g を添加した後、35%塩酸水で pH を 1.0 に調整した。次に、トルエン 220 g を加え、30 分攪拌後、上層を除去し、再びトルエンを同量加え、同様の操作を繰り返し、洗浄操作を実施した。次に、48%水酸化ナトリウム水溶液を用いて反応液内の pH を 12.1 とした。この際、遊離した 1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンにより白濁した。この白濁液にトルエン 400 g を加え 30 分攪拌後、下層を除去した。上層は 60~70℃の温度で減圧濃縮後、トルエンを留去して濃縮液 88.5 g を取得した。

取得した 1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジン 85.0 g を送液ポンプを用いて、薄膜蒸留装置（伝熱面積 0.02 m<sup>2</sup>）に 0.6 L/h で供給した。熱媒の温度は 150℃であり、真空度は 360 Pa にて低沸カットを実施し、缶残液 82.8 g を取得した。

次に、缶残液を再び送液ポンプを用いて、同一の薄膜蒸留装置に 0.6 L/h で供給した。熱媒の温度は 220℃であり、真空度は 87~116 Pa にて製品蒸留を実施し、留分 76.1 g を得た。

得られた化合物を分析した結果、目的物 1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンが 99.4 液クロ面積%、不純物は、ベンジルアルコール 0.25 液クロ面積%、1-ベンジル-4-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルピペラジン 0.03 液クロ面積%、1-ベンジル-2-メチルピペラジン 0.02 液クロ面積%、1,4-ジベンジルオキシカルボニル-2-メチルピペラジンは未検出（および溶媒トルエンは 0.08 面積%）であった。したがって、不純物の合計は 0.30 液クロ面積%であった。また、光学純度は 99.4% ee であった。

#### 実施例 16

温度計、攪拌機、コンデンサーの付いた 1 L 四つ口フラスコに、水 100.0 g、D-酒石酸 90.0 g（=0.600 モル）を仕込み、均一溶液となった後、室温でラセミ体 2-メチルピペラジンの 50 重量%水溶液 200.4 g（2-メチルピペラジン純分=1.00 モル）と酢酸 36.0 g（=0.600 モル）を添加した。70~75℃で均一溶液とした後、65℃で種晶を添加して 1 時間熟

成した。その後、15℃まで5時間かけて冷却し、その温度で1時間熟成した。得られたスラリーを固液分離してwetケーキ172.1g（2-メチルピペラジン純分=44.78g=0.447モル）を取得した（光学純度=92.6% ee., S体収率=86.1%/仕込みS体基準）。

次に、温度計、攪拌機、コンデンサーの付いた1L四つ口フラスコに、水130.0gを仕込み、室温で得られたケーキ154.9g（2-メチルピペラジン純分=40.30g=0.402モル）を添加した。75~85℃に昇温して溶解後、70℃にて種晶を添加し1時間熟成後、15℃まで5時間かけて冷却し、その温度で1時間熟成した。得られたスラリーを固液分離してwetケーキ107.0g（2-メチルピペラジン純分=36.40g=0.363モル）を取得した（光学純度=99.5% ee., S体収率=90.3%/仕込みS体基準）。

次に、温度計、攪拌機、コンデンサーの付いた1L四つ口フラスコに水300gを仕込み、得られたwetケーキ100.0g（2-メチルピペラジン純分=34.01g=0.340モル）を添加した。70℃まで昇温して溶解した後、95%水酸化カルシウム34.42g（=0.442モル；1.3モル倍）を添加した。78~82℃で3時間熟成後、固液分離により（S）-2-メチルピペラジンを回収した。母液中の2-メチルピペラジン含量は33.38g（=0.333モル）であった（回収率98.0%）。

得られた母液から水230gを留去した後、1-ブタノール340gを添加し60~70℃で濃縮した。この際、ディーンスタークを装着して留出液の上層を缶内に戻すようにした。缶内の水分率が2.1重量%となった時点で濃縮をやめ、0℃まで冷却した。缶内液の2-メチルピペラジン含量は32.38g（=0.323モル）であった（回収率=97.0%）。

この溶液に缶内の温度が0~10℃になるように滴下量を調整しながらクロロ炭酸ベンジル58.72g（=0.339モル；1.05モル倍）を滴下した。その後、室温まで昇温し2時間熟成してから、60~70℃で減圧濃縮し180gを留去した（ZMP純分=68.50g=0.292モル、反応収率90.5%）。

トルエン380gを加えた後、60~70℃で減圧濃縮して340gを留去し

た。そこに水 200 g を添加した後、35%塩酸水で pH を 1.2 に調整した。30 分攪拌後、上層を除去した。同様の操作をさらに 2 回繰り返した後、48%水酸化ナトリウム水溶液を用いて反応液内の pH を 12.0 とし、トルエン 140 g を加え 30 分攪拌後、下層を除去した。水 100 g を加え攪拌した後、下層を除去した。上層を 60~70℃で減圧濃縮後、1.3 kPa、80℃でトルエンを留去し濃縮液 67.60 g を取得した。

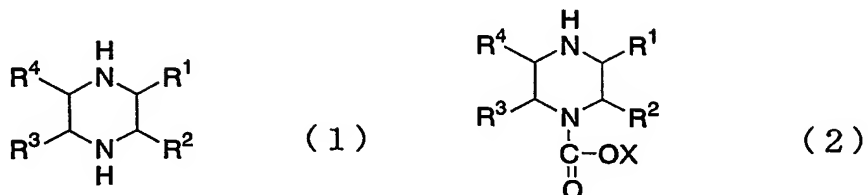
得られた化合物を分析した結果、目的物 1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルピペラジンが 97.2 液クロ面積%、不純物は、ベンジルアルコール 0.27 液クロ面積%、1-ベンジル-4-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルピペラジン 0.02 液クロ面積%、1-ベンジル-2-メチルピペラジン 0.01 液クロ面積%、1,4-ジベンジルオキシカルボニル-2-メチルピペラジン未検出（溶媒トルエンが 2.44 液クロ面積%）であった。したがって、不純物の合計は 0.31 液クロ面積%であった。

#### 産業上の利用可能性

本発明によれば、穏和な条件、且つ簡便な設備を用いて、ピペラジン誘導体をオキシカルボニル化させてオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を高収率で製造することができる。

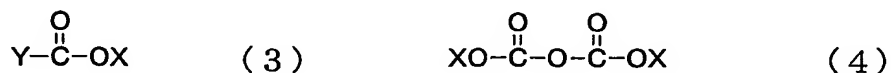
## 請求の範囲

1. 一般式(1)で表されるピペラジン誘導体を、オキシカルボニル化させて、一般式(2)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は同一であっても異なっても良く、i) 水素原子、ii) 炭素数1～4のアルキル基、iii) 炭素数1～4のアルコキシ基、iv) ハロゲン基、v) カルボキシル基、vi) カルバモイル基、vii) アルキル基の炭素数が1～4のN-アルキルカルバモイル基のいずれかを示し、式中Xは、i) 炭素数1～4のアルキル基、ii) 炭素数2～4のアルケニル基、iii) 炭素数2～4のアルキニル基、iv) 芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアリール基、v) 芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアリール基のいずれかを示すが、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ の全てが水素原子である場合を除く。)で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を製造するに際し、水分率が15重量%以下の有機溶媒を用いることを特徴とするオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

2. 一般式(3)あるいは一般式(4)



(式中Xは、i) 炭素数1～4のアルキル基、ii) 炭素数2～4のアルケニル基、iii) 炭素数2～4のアルキニル基、iv) 芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換さ



れたアラルキル基、v) 芳香環が、無置換、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基、あるいはハロゲン基で置換されたアリール基のいずれかを、式中 Y はハロゲン原子を示す。) で表される反応剤を用いることを特徴とする請求項 1 記載のオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

3. 一般式 (2) における X が、tert-ブチル基またはベンジル基であることを特徴とする請求項 1 または 2 記載のオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

4. 一般式 (3) あるいは一般式 (4) で表される反応剤が、クロロ炭酸ベンジルまたはジtert-ブチルジカーボネートであることを特徴とする請求項 2 記載のオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

5. 有機溶媒が、アルコールであることを特徴とする請求項 1 記載のオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

6. 一般式 (1) および一般式 (2) における R<sup>1</sup> がメチル基であり、かつ R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> が水素原子であることを特徴とする請求項 1 記載のオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

7. 一般式 (1) および一般式 (2) で表される化合物が、光学活性体であることを特徴とする請求項 1 記載のオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

8. 一般式 (1) で表されるピペラジン誘導体をオキシカルボニル化させる際に、含窒素芳香族化合物を共存させることを特徴とする請求項 1 記載のオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

9. 含窒素芳香族化合物の pK<sub>a</sub> が 7 以下であることを特徴とする請求項 8 記載のオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

10. 含窒素芳香族化合物が、ピリジンまたはピリジン誘導体であることを特徴とする請求項 9 記載のオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

11. 光学活性な分割剤を用いて光学分割して得られた光学活性ピペラジン誘導体と光学活性な分割剤のジアステレオマー塩、またはこれを解塩した光学活性ピペラジン誘導体を原料として用いることを特徴とする請求項 7 記載の光学活性オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

12. 低級カルボン酸または鉱酸の存在下で、ラセミ体のピペラジン誘導体に対して0.5～4.0重量倍の溶媒を用いて光学分割したピペラジン誘導体を原料として用いることを特徴とする請求項11記載の光学活性オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

13. 光学活性な分割剤が光学活性酒石酸であることを特徴とする請求項11または12項記載の光学活性オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

14. 低級カルボン酸または鉱酸が、酢酸、プロピオン酸、塩酸、および硫酸から選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする請求項12記載の光学活性オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

15. 光学分割する際の溶媒が水または含水アルコールであることを特徴とする請求項12記載の光学活性オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

16. 光学分割により取得した光学活性ピペラジン誘導体と光学活性酒石酸からなる水溶性のジアステレオマー塩を解塩する際に、50重量%以上の水を含む溶媒中において、アルカリ土類金属の塩を用いることを特徴とする請求項11記載の光学活性オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

17. アルカリ土類金属の塩が、アルカリ土類金属の水酸化物、ハロゲン化物、硫酸塩、炭酸塩のいずれかであることを特徴とする請求項16記載の光学活性オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

18. アルカリ土類金属の水酸化物が、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化ストロンチウム、水酸化バリウム、のいずれかであることを特徴とする請求項17記載の光学活性オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

19. 請求項1で得られたオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を、

(1) pHが3以下の水溶媒中において、20℃における水との相互溶解度が10重量%以下の有機溶媒を用いて洗浄する工程、および／または

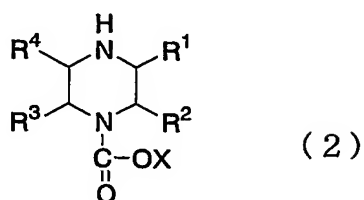
(2) 蒸留する工程

により精製することを特徴とする高純度オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体の製造方法。

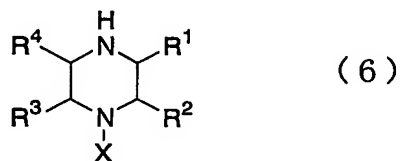
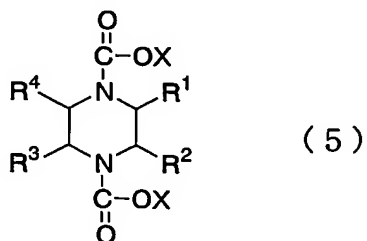
20. 20℃における水との相互溶解度が10重量%以下の有機溶媒が、芳香族炭化水素であることを特徴とする請求項19記載の高純度オキシカルボニル置換

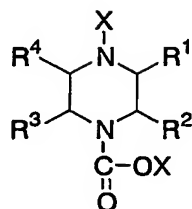
ピペラジン誘導体の製造方法。

21. 一般式(2)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は同一であっても異なっても良く、i) 水素原子、ii) 炭素数1～4のアルキル基、iii) 炭素数1～4のアルコキシ基、iv) ハロゲン基、v) カルボキシ基、vi) カルバモイル基、vii) アルキル基の炭素数が1～4のN-アルキルカルバモイル基を示し、式中Xは、i) 炭素数1～4のアルキル基、ii) 炭素数2～4のアルケニル基、iii) 炭素数2～4のアルキニル基、iv) 芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、あるいは炭素数1～4のアルコキシ基で置換されたアリール基、v) 芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、あるいは炭素数1～4のアルコキシ基で置換されたアリール基を示すが、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ の全てが水素原子である場合を除く。)で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体を含む組成物に含まれる下記一般式(5)～(8)





(7)

XOH

(8)

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一であっても異なっても良く、i) 水素原子、ii) 炭素数1～4のアルキル基、iii) 炭素数1～4のアルコキシ基、iv) ハロゲン基、v) カルボキシル基、vi) カルバモイル基、vii) アルキル基の炭素数が1～4のN-アルキルカルバモイル基を示し、式中Xは、i) 炭素数1～4のアルキル基、ii) 炭素数2～4のアルケニル基、iii) 炭素数2～4のアルキニル基、iv) 芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、あるいは炭素数1～4のアルコキシ基で置換されたアラルキル基、v) 芳香環が、無置換、炭素数1～4のアルキル基、あるいは炭素数1～4のアルコキシ基で置換されたアリール基を示すが、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>の全てが水素原子である場合を除く。)で表される不純物含有量の合計が、一般式(2)で表されるオキシカルボニル置換ピペラジン誘導体含有量と不純物含有量の合計を基準として、2液クロ面積%以下である高純度オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体組成物。

22. 一般式(2)および(5)～(8)におけるR<sup>1</sup>がメチル基であり、R<sup>2</sup>～R<sup>4</sup>が水素原子であることを特徴とする請求項21記載の高純度オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体組成物。

23. 一般式(2)および(5)～(8)におけるXがtert-ブチル基、フェニル基、ベンジル基のいずれかであることを特徴とする請求項21記載の高純度オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体組成物。

24. 一般式(2)で表されるピペラジン誘導体が、R<sup>1</sup>の付いた炭素原子を不斉炭素とする光学活性体であることを特徴とする請求項21記載の高純度オキシカルボニル置換ピペラジン誘導体組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D241/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D241/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP. 2001-328938 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 November, 2001 (27.11.01), Referential example 10 (Family: none)	1-24
X	JP 10-507917 A (Merck & Co., Inc.), 04 August, 1998 (04.08.98), Example 10 & EP 785786 A	1-24
X	JP 2000-7664 A (Nippon Soda Co., Ltd.), 11 January, 2000 (11.01.00), Par. No. [0220] (Family: none)	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
14 October, 2003 (14.10.03)

Date of mailing of the international search report  
28 October, 2003 (28.10.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D241/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D241/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2001-328938 A (山之内製薬株式会社) 2001.11.27, 参考例10 (ファミリーなし)	1-24
X	JP 10-507917 A (メルク エンド カンパニー インコーポレーテッド) 1998.08.04, 実施例10 & EP 785786 A	1-24
X	JP 2000-7664 A (日本曹達株式会社) 2000.01.11, 【0220】 (ファミリーなし)	1-24

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.10.03

国際調査報告の発送日

28.10.2003

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492